

RU 2275930 C2

РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ

(19) RU (11) 2 275 930<sup>(13)</sup> C2  
(51) МПК  
A61K 36/00 (2006.01)



ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА  
ПО ИНТЕЛЛЕКТУАЛЬНОЙ СОБСТВЕННОСТИ,  
ПАТЕНТАМ И ТОВАРНЫМ ЗНАКАМ

**(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ПАТЕНТУ**

(21), (22) Заявка: 2004112473/15, 26.04.2004

(24) Дата начала отсчета срока действия патента:  
26.04.2004

(43) Дата публикации заявки: 10.10.2005

(45) Опубликовано: 10.05.2006 Бюл. № 13

(56) Список документов, цитированных в отчете о  
поиске: RU 2122424, 27.11.1998. RU 2018316  
A1, 30.08.1994. КАНУНГО М. Биохимия  
старения. - М.: Мир, 1982, с.167-188.

Адрес для переписки:

123056, Москва, ул. Большая Грузинская, 39,  
стр.1, ООО "РусГен", ген. директору Э.Э.  
Тагиеву

(72) Автор(ы):

Смирнова Ольга Вячеславовна (RU),  
Кузина Ирина Николаевна (RU),  
Мусаева Адиля Рафик кызы (RU),  
Богорад Роман Львович (RU),  
Перминова Ирина Олеговна (RU)

(73) Патентообладатель(и):

ООО "РусГен" (RU)

**(54) КОМПОЗИЦИЯ ДЛЯ КОРРЕКЦИИ ВОЗРАСТНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ ЭНДОКРИННОЙ СИСТЕМЫ ЧЕЛОВЕКА (ВАРИАНТЫ) И СПОСОБ ПОЛУЧЕНИЯ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКОЙ ФОРМЫ НА ОСНОВЕ ТАКОЙ КОМПОЗИЦИИ**

(57) Реферат:

Изобретение относится к области фармакологии омоложения и предназначено для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека. Сущность изобретения составляют композиция для коррекции некоторых возрастных эндокринных изменений и способ получения фармацевтической формы на основе такой композиции. Каждая композиция представляет собой смесь, которая содержит вещество с гормональной (ВГ) или гормоноподобной (ВП) активностью, выбранное из группы: С21- или С19-стериоиды, прогненолон, 17-гидроксипрэгненолон, ДГЭА, прогестерон, тестостерон, или гормоноподобное вещество растительного происхождения (ВР), а также сухой метаноловый экстракт корня крапивы двудомной,

взятых в определенном соотношении, при этом смесь ВГ, ВП или ВР с экстрактом корня крапивы может дополнительно содержать экстракт пантов оленя и/или женьшения, а ВР могут представлять собой диосгенин или протодиосцин. Вариантом композиции является смесь сухого экстракта корня женьшения и сухого экстракта корня крапивы двудомной. Способ получения фармацевтической формы состоит в смешивании активного компонента и фармацевтически приемлемого носителя и подходящих вспомогательных веществ в эффективном количестве. Технический результат - расширение арсенала средств природного происхождения, позволяющих корректировать гормональные изменения в организме человека. 3 н. и 12 з.п. ф-лы.

RU 2275930 C2

RU 2275930 C2

RUSSIAN FEDERATION



(19) RU (11) 2 275 930 (13) C2  
(51) Int. Cl.  
A61K 36/00 (2006.01)

FEDERAL SERVICE  
FOR INTELLECTUAL PROPERTY,  
PATENTS AND TRADEMARKS

## (12) ABSTRACT OF INVENTION

(21), (22) Application: 2004112473/15, 26.04.2004

(24) Effective date for property rights: 26.04.2004

(43) Application published: 10.10.2005

(45) Date of publication: 10.05.2006 Bull. 13

Mail address:

123056, Moskva, ul. Bol'shaja Gruzinskaja,  
39, str.1, OOO "RusGen", gen. direktoru  
Eh.Eh. Tagievu

(72) Inventor(s):

Smirnova Ol'ga Vjacheslavovna (RU),  
Kuzina Irina Nikolaevna (RU),  
Musaeva Adilja Rafik kyzzy (RU),  
Bogorad Roman L'vevich (RU),  
Perminova Irina Olegovna (RU)

(73) Proprietor(s):

ООО "RusGen" (RU)

## (54) COMPOSITION FOR CORRECTION OF HUMAN ENDOCRINE SYSTEM AGE-RELATED CHANGES (VARIANTS) AND METHOD FOR PRODUCTION OF PHARMACEUTICAL FORMULATION BASED ON THE SAME

### (57) Abstract:

FIELD: rejuvenation pharmacology, in particular correction of human endocrine system age-related changes.

SUBSTANCE: each composition of present invention represents mixture, containing substance with hormone (HA) or hormone-like (HL) activity, selected from the C21- or C19-steroids, pregnelone, 17-hydroxypregnelone, DHEA, progesterone, testosterone, or plant originated hormone-like substance (PO) (e.g., diosgenin or protodioscin; as well as dry methanol extract from great nettle root taken in specific ratio, wherein mixture of HA, HL or PO with extract from

great nettle root may additionally contain of deer dag and/or ginseng extract. In one embodiment composition contains mixture of dry extract from ginseng root and dry extract from great nettle root. Method for production of pharmaceutical formulation includes blending of active ingredient, pharmaceutically acceptable carrier and suitable auxiliary substances in effective amounts.

EFFECT: enhanced assortment plant originated agents for correction of hormonal changes in human organism.

15 cl, 14 ex

RU 2275930 C2

Изобретение относится к области фармакологии омоложения, в частности к созданию композиции для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека (варианты) и способу получения фармацевтической формы на основе такой композиции.

Возрастные изменения возникают во всех направлениях жизнедеятельности клеток и

- 5 тканей, все они ведут к старению организма. Старение свойственно всем многоклеточным организмам. Оно характеризуется нарушениями функциональных способностей организма. Это становится особенно заметным в конце репродуктивного периода, который постепенно переходит в период старения. Последний имеет важную отличительную черту - в этом периоде невозможно воспроизведение. Кроме того, уменьшается активность всех органов.
- 10 Ряд изменений, происходящих на молекулярном и клеточном уровнях, приводит к нарушению функционирования органов и организма в целом. Длительность периода старения нельзя определить точно, так как неизвестно, в какой момент времени начинаются нарушения его отдельных функций. Если принять за критерий старения исчезновение способности к воспроизведению, то можно считать, что у женщин оно
- 15 начинается в возрасте около 45 лет. Однако известно, что некоторые функции, например мышечная активность и дыхание, начинают нарушаться и у мужчин, и у женщин уже в возрасте около 30 лет.

Время наступления, длительность и скорость старения зависят от репродуктивного периода, а особенности последнего определяются периодом развития. Все периоды 20 взаимосвязаны. Следовательно, старение нельзя рассматривать как изолированный и независимый период жизни. Для понимания процессов старения очень важна информация, касающаяся периодов развития и воспроизведения (М.Канунго "Биохимия старения", Москва, изд-во "Мир", 1982).

В настоящее время существует довольно большое число средств, направленных как 25 против чисто внешних проявлений увядания организма, так и на замедление и даже устранение некоторых внутренних факторов старения организма. Речь пойдет в основном о веществах природного происхождения. В частности, для устранения внешних проявлений увядания кожи предлагается применять экстракт из растений семейства Iridaceae в качестве активного агента, обладающего активирующим хлорные каналы действием для 30 ослабления или снятия напряжения кожных и/или подкожных тканей. Данный агент более эффективен для уменьшения нормальных и мелких морщин (патент РФ №2174010, 2001 г.). Кроме того, подобные средства описаны в патентах РФ №2142784, 1999 г., 2202337, 2003 г. и т.д.

Для общеукрепляющего воздействия на организм используют биологически активные 35 составы и пищевые добавки, обладающие адаптогенным и стимулирующим действием на иммунную и антиоксидантную систему. Например: состав представляет собой комплекс, содержащий порошок плодов лимонника, лиофилизированное маточное молочко пчел, сухой экстракт прополиса, йодистый калий, глюконат железа, мальтодекстрин, безводный коллоидный кремнезем и стеарат магния (патент РФ №2195952, 2003 г.).

Известна биологически активная добавка в виде бальзама, представляющего собой 40 водно-спиртовой настой композиции, включающей кедровый орех, взятый в скорлупе, 20-25 мас.%, мед натуральный 20-25 мас.% и водно-спиртовую жидкость, при этом конечный продукт характеризуется pH 4,6-5,2, массовой концентрацией сахаров 23-26 мас.%, содержанием этилового спирта 15-35 об.%, сухого вещества 20-30 г/100 см<sup>3</sup>. Готовый 45 бальзам содержит ионы железа, марганца, меди, цинка, серебра, кобальта, хрома, магния, кальция, натрия, калия, молибдена и селена (патент РФ №2199248, 2003 г.).

Разработано средство для профилактики заболеваний печени, укрепления физического и психологического состояния пожилых людей, в качестве общеукрепляющего средства. Средство содержит в своем составе, мас.%: цветочная пыльца 60,0-95,0, ДНК 5,0-40,0 50 (патент РФ 2083218, 1997 г.).

Другая биодобавка содержит сухой экстракт эхинацеи пурпурной и физиологически приемлемые наполнители: магния стеарат, мелкодисперсный порошок сухой травы эхинацеи, аскорбиновую кислоту и микрокристаллическую целлюлозу при следующем

соотношении ингредиентов, мас.%: сухой экстракт травы и/или корней эхинацеи 10,0-40,0; порошок сухой травы эхинацеи 20,0-70,0; аскорбиновая кислота 1,0-4,0; магния стеарат 0,3-1,0; микрокристаллическая целлюлоза - до 100% (патент РФ 2182011, 2002). Известен состав, содержащий гематоген, "Декамевит", а также гормоны: мелатонин,

5 дегидроэпиандростерон, тестостерон (патент РФ 2152744, 2000 г.).

Также известно лекарственное средство, обладающее иммунокорригирующим действием, на основе густого растительного экстракта, полученного из трав эхинацеи пурпурной, череды и солянки холмовой, листьев крапивы, корней солодки и слоевищ ламинарии, взятых в соотношении (вес.ч.): трава эхинацеи пурпурной - 50, трава череды - 10, трава солянки холмовой - 10, листья крапивы - 10, корни солодки - 10, слоевища ламинарии - 10. Кроме того, лекарственное средство может быть выполнено в виде гранул, и при этом гранулы содержат 90% лактозы и 10% густого экстракта названных растений (патент РФ №2203676, 2003 г.).

Лечебно-оздоровительная добавка "МИЛОНА" включает основной комплекс растений, состоящий из корней и корневищ солодки, аира болотного и девясила, взятых в соотношении 2:1:1 и оказывающих на организм общеукрепляющее воздействие, а также дополнительные комплексы лекарственных растений, взятых в определенном количественном соотношении, для усиления отдельных эффектов и реакций организма: усиления действия на дыхательную систему; улучшения деятельности сердечно-сосудистой системы, оказания седативного действия, снятия нервного возбуждения, раздражительности, бессонницы, климактерических расстройств, снижения артериального давления; регулирования и нормализации деятельности желудочно-кишечного тракта; обеспечения гепатозащитного действия, нормализации деятельности печени и желчного пузыря; регулирования и нормализации работы мочевыводящих путей; обеспечения антисклеротического, кардиотонического, сосудорасширяющего действия; стимулирования работы мозга, улучшения памяти, облегчения концентрации внимания; оздоровления женской половой сферы, оздоровления мужской половой сферы; обеспечения профилактического и общеукрепляющего действия (патент РФ №2178660, 2002 г.).

Однако указанные средства, обладающие в основном общеукрепляющим действием, не всегда имеют корректирующую возрастные изменения направленность, часто сопровождаются побочными эффектами в виде нарушения регуляции уровня артериального давления и аллергическими реакциями. Поликомпонентные системы содержат ингредиенты противоположной направленности воздействия на организм, и их совместное использование вызывает сомнение в результативности воздействия. Гораздо большей эффективностью обладают комплексные препараты, содержащие вещества как растительного, так и животного происхождения, например препарат "АЛЕВАЛОН" содержит (мас. %): корни девясила - 2-5; корни сабельника болотного - 1-4; почки березовые - 0,5-1,5; спирт этиловый 40-70% - остальное. В эту же настойку также могут быть введены спиртовые настоек /10-15%/ пантокрина или женьшения (патент РФ 2102998, 1998 г.).

Некоторые препараты, используемые для борьбы со старением, предназначены для отдельных категорий людей, страдающих определенными заболеваниями, и не могут использоваться для всех пациентов, требующих возрастной коррекции эндокринной системы. Например, средство для лечения половых расстройств у мужчин (патент РФ 2163805, 2001 г.), для лечения онкологических заболеваний (опубл. заявка 95122372, 1997 г., опубл. заявка 2000112996, 2003 г.).

Наиболее близкими аналогами мы считаем изобретения, предназначенные для пациентов, требующих возрастной коррекции эндокринной системы, на основе растительных препаратов. Например, патент Франции 2671488, 1992 г.: композиция, содержащая экстракт женьшения и соли магния. Состав для профилактики старения, включающий куркуму длинную, чернушку дамасскую, миробалан, имбирь лекарственный, чеснок, кардамон, перец кубеба, длинный перец, корицу и сахар (патент РФ №2169575, 2001 г.).

Предложено использование экстракта корней растения переступня белого (*Bryonia alba L.*) в качестве средства, пролонгирующего продолжительность жизни лабораторных животных, которое может найти применение в экспериментальной биологии и медицине для изучения механизмов старения и увеличения продолжительности жизни (патент РФ № 2087153, 1997 г.).

Также известна биологически активная добавка, которая содержит водно-спиртовые экстракты цветов календулы, семян укропа, листа черной смородины, шалфея, лавра благородного, травы эстрагона, иссопа, ястребинки волосистой, спор ликоподия, корня герани кроваво-красной при определенном соотношении компонентов. Дополнительно добавка может содержать спирт ментоловый и масло розовое. Способ повышения умственной и физической работоспособности человека предусматривает использование представленной биологически активной добавки для повышения сопротивляемости организма к неблагоприятным факторам окружающей среды. Изобретение может быть рекомендовано для профилактики сердечно-сосудистых, инфекционных, онкологических заболеваний, для предотвращения преждевременного старения (патент РФ № 2176895, 2001 г.).

Один из самых современных аналогов на основе растительных сборов - это растительное средство, способствующее предупреждению процессов старения, содержащее очистительный сбор и омолаживающий сбор, при этом очистительный сбор включает корень лопуха войлочного, траву люцерны серповидной и цветки клевера лугового при следующем соотношении компонентов, мас.%: корень лопуха войлочного - 10,0; люцерна серповидная, трава - 35,0-40,0; клевер луговой, цветки - 50,0-55,0; а омолаживающий сбор включает луковицы чеснока посевного и плоды лимона, жимолости, голубики, черники и брусники обыкновенной при следующем соотношении компонентов, мас.%: чеснок посевной, луковицы - 20,0-24,0; лимон, плоды - 20,0-24,0; жимолость, плоды - 13,0-15,0; голубика, плоды - 13,0-15,0; черника, плоды - 13,0-15,0, брусника, плоды - остальное. В 100% случаев процедура омоложения в течение курса лечения улучшила самочувствие, ночной сон пациентов, способствовала видимому омоложению кожи лица, понижала повышенное артериальное давление на 10-30 мм рт.ст., снижала мигренеподобные головные боли, повышала потенцию у мужчин (патент РФ № 2197256, 2003 г.).

Наиболее близким можно считать композицию, состоящую из настоек различных растений с добавлением апилака, прополиса и нитроглицерина (патент 2122424, 1998 г.). Используются настойки из следующих растительных и животных материалов: арника, календула, лук, чеснок, лимонник дальневосточный, женщина, черноголовка, подорожник обыкновенный, подорожник ланцетовидный, лопух, коровяк скрипетровидный, шалфей, чага, одуванчик, корица, гвоздика, тмин, чистотел, щавель курчавый, цитварное семя, алоэ, каланхое, овес, проросшая пшеница, тысячелистник обыкновенный, мухомор, эхинацея, черная редька, личинки восковой моли, кактус, боярышник, ландыш, жасмин желтый, барбарис, рвотный корень, наперстянка, валериана, лютик клубненосный, росянка круглолистная, кора крушины, раувольфия, безвременник, спигелия противоглистная, кукольвакс, белена черная, багульник болотный, сумах ядовитый, сумах радиканс, воронец кистистый, воронец колосистый, ирис, петрушка, укроп, ямболян, омела белая, болиголов пятнистый, волчья ягода, кора хины, морская губка, баптизия красильная, мак, конопля, восточный орех, ликоподиум, крапива, гринделия, омекник водяной, очанка аптечная, посконник пурпуровый, переступень белый, лилия тигровая, можжевельник, игнация, рвотный орех, прострел луговой, спорынья, медвежьи ушки.

Однако такой обширный набор компонентов различного действия может у разных пациентов вызвать аллергические реакции или другие побочные явления, поскольку в состав включены ядовитые вещества. Технической задачей настоящего изобретения является создание композиции на основе лекарственных растений с добавлением главной составляющей коррекции возрастных изменений - гормоноподобных компонентов, а также расширение арсенала средств, способных корректировать возрастные изменения

эндокринной системы человека, не обладающих аллергическим и побочным действием.

Поставленная задача достигается тем, что разработана композиция, способная корректировать эндокринные возрастные изменения (антивозрастная композиция), с помощью адекватного количества компонентов, используемых в том числе и в

5 микроколичествах. Она представляет собой следующий состав компонентов.

Композиция на основе гормоноактивных и растительных компонентов, отличающаяся тем, что содержит вещество с гормональной (ВГ) или гормоноподобной (ВП) активностью, выбранное из группы: С21- или С19-стериоиды, прогненолон, 17-гидроксипрогненолон, ДГЭА, прогестерон, тестостерон, или гормоноподобное вещество растительного

10 происхождения (ВР), а также сухой метаноловый экстракт корня крапивы двудомной при следующем соотношении компонентов (вес. части):

ВГ, ВП или ВР	0,0001-25,0
Экстракт корня крапивы	0,05-50,0

15 Композиция содержит ВР в виде фитохимических соединений, таких как диосгенин и протодиосцин в оптимальном количестве (вес. части) 0,0003-0,3.

Антивозрастная композиция может дополнительно содержать сухой спиртовой экстракт пантов олена в количестве 0,00001-10 вес. частей. Композиция также может содержать сухой экстракт корня женьшеня в количестве 0,0001-60,0 вес. частей.

20 Существенное значение имеет вариант использования в композиции микроколичеств компонентов много меньше, практически на несколько порядков, чем применяют в подобных композициях.

Наши исследования, как литературные, так и экспериментальные, показали, что оптимальными составляющими композиции являются вещества - предшественники

25 половых гормонов, такие как фитогормоны: из диоскореи и якорцев, С19- и С21-стериоиды, например дегидроэпиандростерон (ДГЭА), прогненолон, прогестерон или тестостерон, очень важен корень крапивы, дополнительно - экстракт пантов олена и корень женьшеня. Это утверждение основано на следующих данных.

Дегидроэпиандростерон - стероидный гормон, вырабатываемый главным образом в сетчатой зоне коры надпочечников

Применение ДГЭА в пероральной форме в дозе 30-90 мг в день в течение 4 недель приводит к улучшению настроения, энергии, сексуальной функции и улучшению памяти у пожилых пациентов (Wolkowitz B: Ann. N.-Y. Acad. Sci., 1995; 774:251).

30 Настроение, эффект: ДГЭА в дозе 50 мг/день приводил к увеличению физического и психического самочувствия у 67% мужчин и 84% женщин, в то время как эффект у плацебо составил менее 10% (Morales A.J.: J Clin Endocrinol. Metab. 1994; 78:774:251). При ангиографии показано, что у мужчин со стенозом коронарных артерий 50% и более - уровень ДГЭА ниже, чем в контрольной группе (Herrington D.M.: J. Amer. Coll. Card. 1990; 16:862-870). Способность ДГЭА улучшать самочувствие и ментальные функции у мужчин и женщин обусловлены восстановлением ответа бета-эндорфина на специфические стимулы.

35 ДГЭА уменьшает гипергликемию и гиперинсулинемию у мышей-диабетиков (Coleman D.L.: Endocrinology, 1985; 117:2279-2283). Показано также уменьшение резистентности к инсулину при приеме ДГЭА у 11 женщин в постменопаузе.

40 45 Литературные сведения о ДГЭА относительно канцерогенеза противоречивы. Лечение ДГЭА сопровождалось подавлением образования опухоли, снижением скорости синтеза ДНК и снижением активности глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Schwartz A.G.: Cancer Res. 1979, 39:1129-1132).

ДГЭА, вводимый внутрь в супрафизиологических дозах (100-300 мг/день), у людей подавляет синтез тромбоксана А2, активированными тромбоцитами, уменьшает количество плазменного ингибитора активатора плазминогена 1 типа и антигена тканевого активатора плазминогена, повышает уровень инсулиноподобного фактора роста 1 (ИФР-1) в сыворотке крови и повышает уровень циклического гуанозинмонофосфата и синтез оксида азота

(прямо либо посредством повышения уровня ИФР-1). ДГЭА может играть положительную роль в модуляции иммунного ответа. Клинические исследования, проводимые у пожилых пациентов, продемонстрировали, что ДГЭА, принимаемый внутрь в дозе 50 мг/день, повышает уровень ИФР-1 ( $p<0,01$ ) и приводит к функциональной активации Т лимфоцитов

5 (повышает содержание CD8+, CD56+ клеток (естественные киллеры) и усиливает цитотоксическую активность. Сывороточные уровни ИЛ-6 обратно коррелируют с уровнем ДГЭА и ДГЭА-сульфата (ДГЭА-С) в сыворотке крови ( $p<0,001$ ). Кроме того, ДГЭА, ДГЭА-С, андростендион подавляют продукцию ИЛ-6 периферическими мононуклеарами дозозависимым образом ( $p<0,01$ ).

10 Период полужизни ДГЭА составляет 15-30 минут, а скорость метаболического клиренса (СМК) 2000 л/день, тогда как у ДГЭА-С период полужизни значительно дольше и составляет 7-10 часов, а СМК 5-20 л/день.

15 ДГЭА хорошо всасывается при приеме внутрь. Объем распределения для ДГЭА составляет 17-38,5 л и 8,5-9,3 л ДГЭА-С. ДГЭА и ДГЭА-С превращается в некоторые активные метаболиты, включая андростендион, тестостерон, эстрон, эстрадиол эстриол. Эlimинационный период полужизни ДГЭА составляет 15-38 минут, тогда как период полужизни ДГЭА составил 7-22 часа. Почечное выведение составляет 51-73% эlimинации ДГЭАС и его метаболитов. (Ссылки MEDSCAPE. COM).

20 Экстракт оленевых рогов интенсивно изучался и широко использовался в России с 1930 годов главным образом в виде экстракта. В последнее время интерес к этому давно известному средству возрос благодаря полученным результатам уникальных научно-исследовательских программ, проводимых в Новой Зеландии. Экстракт оленевых рогов является естественным источником ИФР-1, находящегося в биоактивном матриксе. Современный препарат - пантокрин получают из пантов (неокостенелых рогов) марала,

25 изюбра или благородного оленя. Из известных природных 22 аминокислот в пантокрине содержится 18 из них, из которых в преобладающем количестве - глицин, аланин, пролин, лейцин, триптофан, цистеин, лизин, валин, гистидин, треонин.

30 В пантокрине превалирует липоидная фракция, составными частями которой являются жиры, фосфатиды, сульфатиды, цереброзиды, стерины и их производные. В липоидной фракции имеются стероиды и, прежде всего, холестерин, который является основным природным веществом, из которого в организме возникают такие биологически активные вещества, как желчные кислоты, витамины и гормоны: эстрогены (эстрадиол, эстрон, эстриол) и андрогены (тестостерон, андростерон). Пантокрин содержит разнообразные фармакологически активные вещества, такие как мужской и женский половой гормон, значительное количество электролитов, активные белковые и азотистые фракции. Кроме того, препарат содержит фосфолипиды и микроэлементы, повышает работоспособность. Пантокрин может применяться внутрь (перорально) и парентерально (подкожно и внутримышечно).

35 Пантокрин применяют в качестве тонизирующего средства при переутомлении, астенических состояниях различного генеза-артериальной гипотонии, является естественным источником ИФР-1 и ростовых гормонов, повышает энергетический потенциал, мышечную силу и выносливость, улучшает физическое и психическое (общее) самочувствие, стимулирует иммунитет, облегчает боли в суставах и повышает двигательную способность.

40 Из корня крапивы было изолировано большое количество веществ различной полярности и принадлежащих к разным химическим классам, включая жирные кислоты, терпены, фенилпропаны, лигнаны, кумарины, тритерпены, церамиды, стеролы и пектины. Среди них оксаловая кислота, линоленовая кислота, 14-октакосанол, 13-гидрокси-9-цис, 11-транс-октадекадиеноевая кислота, альфа-диморфеколовая кислота (9-гидрокси-10-транс, 12-цис-октадекадиеноевая кислота), скополетин,  $\alpha$ -гидроксибензальдегид, гомованилинмаслянный спирт, бета-ситостерол, стигмастерол, 24- $\beta$ -этил-бальфа-холестан-3бета, бальфа-диол, кампестерол, даукостерол (и родственные гликозиды), секоизоларицирезинол-9-О-бета-D-гликозид, неооливил, олеановая кислота, уросолевая

кислота, агглютинин *Urtica dioica* и полисахариды RP1-RP5.

Возрастное снижение уровня АКТГ может быть компенсировано с помощью панаксозидов - веществ, содержащихся в корне женьшения обыкновенного (*Panax ginseng*). При применении женьшения повышается активность клеток мозга, вырабатывающих

- 5 адренокортикотропный гормон (АКТГ). АКТГ стимулирует продукцию гормонов надпочечников в стрессовых ситуациях. Эта активность женьшения обусловлена сапонинами (гинзенозидами) и элементом германием. Смесь сапонинов или изолированные гинзенозиды, экстрагированные из корня *Panax ginseng* (панаксозиды) при интраперitoneальном введении крысам повышает уровень АКТГ и КРФ через 30, 60, 90
- 10 минут. Динамика повышения плазменного АКТГ почти параллельна таковой к кортикостероидам плазмы. Изолированные гинзенозиды, протопанаксадиол или протопанаксатриол гликозиды также повышали уровни кортикостероидов в плазме. Индуцированное женьшенем повышение кортикостероидов в плазме подавляется
- 15 предварительным введением дексаметазона. Показано, что основное действие сапонинов женьшения на гипоталамус и/или гипофиз и стимуляция секреции АКТГ, которая приводит к повышению синтеза кортикостероидов в коре надпочечников крыс (J. Clin. Endocrinol. Metabol, 2001; 86(11)).

К числу растительных предшественников половых гормонов относятся вещества - стероидные сапонины, имеющие сходное химическое строение с естественными

- 20 предшественниками стероидных гормонов (фитостеролы-тетрациклические липофильные дериваты тритерпена), например сапонины диосгенин и протодиосцин, полученные из растений семейства *Dioscoreaceae*, включая *Dioscorea villosa*, *D.opposita*, *D.hypoglaucia*, *D.composita*, *D.deltoidea*, *D.paraseri*, *D.mastostachya*, *D.floribunda*, *D.barbasco*, *D.macrostachya*; *Tribulus terrestris* (якорцы стелящиеся).

- 25 Препараты диоскореи длительное время используются в медицине. Так, в Британской фармакопее описаны спазмолитический, противовоспалительный, противоревматический, желчегонный эффект диоскореи и указаны следующие показания для применения - лечение кишечной колики, дивертикулита, ревматоидного артрита, холецистита, перемежающейся хромоты, дисменореи и т.п. Кроме того, имеются сведения о
- 30 благоприятном влиянии диосгенина (сапонина диоскореи) на уровень холестерина в крови. Однако мы предлагаем использовать препараты диоскореи в новом качестве - для нормализации и омоложения гормональной системы организма.

- 35 Таким образом, исследованные нами основные компоненты, составляющие антивозрастную композицию, необходимы и достаточны для получения технического результата в сравнении с многочисленными известными поликомпонентными составами, приведенными выше (см. патентные исследования, приведенные выше).

- 40 Композицию готовят следующим образом: подготовленные навески сухих компонентов растворяют в этаноле, тщательно размешивают, затем фильтруют для освобождения от посторонних частиц, растворитель выпаривают. Полученный порошок высушивают и готовят с его помощью приемлемую для данного пациента фармацевтическую форму, получение которой является еще одним объектом данного изобретения. Конкретные примеры композиции приведены ниже (см. примеры) в виде конкретных форм для применения.

- 45 Еще одним объектом (вариантом) настоящего изобретения является вариант композиции для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека. Наиболее близким аналогом мы считаем изобретение, имеющее аналогичное воздействие, на основе растительных препаратов. Например, патент Франции 2671488, 1992 г.: композиция, содержащая экстракт женьшения и соли магния.

- 50 Наша композиция в отличие от известной содержит сухой экстракт корня женьшения и дополнительно содержит сухой экстракт корня крапивы при следующем соотношении компонентов (вес. части):

Экстракт женьшения 0,0001-60,0

Экстракт корня крапивы 0,005-50,0

Использование этой композиции показало ее значительную эффективность (на 18-55% выше) по улучшению эндокринных показателей, как визуальных (исчезали мелкие морщины, кожа приобретала упругость), так и эндокринных - уровень гормонов в крови приближался к таковому, характерному для молодого возраста.

Способ получения фармацевтической формы для употребления композиций, охарактеризованных ранее, включает следующие действия: смешивание активного компонента и фармацевтически приемлемого носителя, при этом в качестве активного компонента используют сухую смесь (композицию) при количественном значении сухой смеси не менее 1,5% от общей массы готовой формы. Для получения жидких фармацевтических форм сухие экстракты предварительно растворяют в этиловом спирте, затем смешивают с другими наполнителями и вспомогательными веществами.

Фармацевтическая форма в качестве носителя содержит твердые, мягкие или жидкие вещества и представляет собой таблетку, драже, порошок, гранулу, саше, жевательную таблетку или пастилку, капсулу, пилюлю, раствор, гель, эмульсию, микстуру, сироп, линимент, мазь, крем, пасту, суппозиторий или имплантант. Твердый носитель может содержать подходящие наполнители, связующие агенты и смачиватели, а в случае необходимости диспергаторы, увлажнители и другие компоненты. Твердые формы могут быть покрыты оболочкой с использованием подходящих известных методик. Мягкие формы готовят с использованием известных жировых основ (мази, пасты) или пластичных масс на подходящем носителе (имплантанты, пластиры). Жидкие формы могут содержать подходящие добавки: суспенсирующие агенты, соли, эмульгаторы, увлажнители, неводные растворители (включая съедобные масла), консерванты в соответствии с Государственной Фармакопеей XI издания, а также отдушки и/или пищевые красители.

Соответственно, полученная фармацевтическая форма может быть использована перорально, сублингвально, интраназально, субконъюнктивально, ректально, вагинально, парентерально.

Ниже приводим конкретные примеры заявленной композиции в виде фармацевтических форм, приготовленных по нашей методике.

**ПРИМЕР 1. Жидкая форма для инъекций.** Композиция представляет собой следующий состав:

ДГЭА	5,0 мг
Экстракт корня крапивы	0,25 г
Вода для инъекций	до 100 мл

Препарат разливают по 1 мл в одноразовые шприцы, стерилизуют и упаковывают. В шприце находится одноразовая доза для инъекции, представляет собой часть суточной дозы.

**ПРИМЕР 2. Жидкая форма в виде водного раствора для перорального применения:**

Экстракт корня крапивы	0,5-5,0 г
Диосгенин или протодиосцин	0,03-0,3 г
Вода дистиллированная	до 100 мл

Берут соответствующие навески каждого ингредиента, растворяют в 1-3 мл этанола.

Полученный раствор доводят до 100 мл дистиллированной водой.

**ПРИМЕР 3. Жидкая маслянистая форма для наружного применения.**

ДГЭА	100-250 мг
Экстракт корня крапивы	300-500 мг
Сухой экстракт пантов олена	0,001-10 мг
Сухой экстракт корня женьшения в количестве	0,006-6,0 мг
Масло оливковое, очищенное, стерилизованное	до 100 мл

Навески компонентов предварительно растворяют в спирте, затем тщательно размешивают в масле, используют наружно, интраназально, вагинально и т.п.

**ПРИМЕР 4.** Мягкая лекарственная форма на жировой основе для наружного применения: ДГЭА, экстракт корня крапивы, сухой экстракт пантов олена, сухой экстракт корня женьшения в количестве, как приведено в примере 3.

5 Полученные навески, начиная с самой малой, по очереди смешивают с жировой основой, состоящей из вазелина, ланолина и спермацета, взятых в равных частях.

**ПРИМЕР 5.** Мягкая фармацевтическая форма в виде пасты для местных аппликаций:

10	Экстракт корня крапивы	270 мг
	Диосгенин или протодиосцин	0,3 мг
	Сухой экстракт пантов олена	30 мг
	Вазелин	30 г
	Крахмал	20 г

Все ингредиенты тщательно смешивают до получения пасты перед применением, хранят в холодильнике не более суток или замораживают.

15 **ПРИМЕР 6.** Твердая фармацевтическая форма в виде таблетки для перорального использования.

ДГЭА	25 мг
Сухой экстракт пантов олена	10 мг
Сухой экстракт корня женьшения	60 мг

20 Данный расчет приведен на одну таблетку весом 0,6 г, приготовленной фабричным способом по стандартной методике с использованием лактозы, крахмала, желатина, натрия хлорида с добавлением необходимого количества воды и других вспомогательных веществ.

25 **ПРИМЕР 7.** Твердая фармацевтическая форма в виде порошка, помещенная в желатиновую капсулу:

Диосгенин или протодиосцин	0,03 мг
Экстракт корня крапивы	45 мг
Сухой экстракт пантов олена	5,0 мг
Сухой экстракт корня женьшения	15 мг

30 Сухие навески указанных компонентов осторожно помещают в одну капсулу. Данные расчеты представлены для однократного употребления. Для каждого пациента качественный и количественный набор компонентов может быть подобран индивидуально.

35 Получение фармацевтической формы для варианта композиции (экстракт корня крапивы + экстракт корня женьшения) имеет такой же принцип реализации, как и основной композиции.

Приводим примеры фармацевтической формы композиции варианта.

40 **ПРИМЕР 8.** Твердая фармацевтическая форма в виде смеси сухого экстракта корня крапивы и корня женьшения, помещенной в желатиновую капсулу.

Экстракт корня крапивы	0,3 г
Экстракт корня женьшения	0,006 г

**ПРИМЕР 9.** Жидкая фармацевтическая форма для перорального употребления.

45 Экстракт корня крапивы 0,005 г  
Экстракт корня женьшения 0,2 г  
Вода питьевая исправленная до 10,0 г

50 Проверка биологической активности композиции проведена как в экспериментальных, так и в клинических условиях, как подтверждают последующие примеры.

Изобретение далее поясняется следующими примерами.

**ПРИМЕР 10.** Исследование гормонального профиля в крови у лабораторных крыс и наблюдения за поведением показывает следующее. В проведении исследования

использовали 3 группы (по 10 крыс) подопытных животных. Контрольная группа содержалась в обычном режиме вивария. Группа сравнения получала дополнительно вещества, использованные в качестве наполнителей для создания фармацевтических форм: крахмал, растительные масла, лактаты, стеараты и прочее. Опытная группа

- 5 получала подкожные инъекции композиции, описанной в примере 1, один раз в день в течение одного месяца. Результаты исследований показали, что происходит не только количественный сдвиг гормональных уровней в сторону таковых, характерных для молодых животных на 70-85% ( $p<0,05$ ), но значительно изменяются поведенческие реакции у животных обоих полов.
- 10 Клинические исследования на пациентах-добровольцах показали следующее. В эксперименте участвовало 22 человека: 11 мужчин и 11 женщин в возрасте от 36 до 65 лет. Результаты показали, что использование разработанной композиции в 97,5% случаев ( $p\leq 0,05$ ) приводит к омоложению гормонального профиля до уровня 18-25-летних людей.

15 Примеры испытания заявленных композиций на конкретных пациентах подтверждают этот факт.

ПРИМЕР 11. Пациент А.Б., 36 лет, выглядит старше своего возраста, жалобы на ослабление потенции. Сравнительный анализ гормонального профиля до и после проведения курса в виде фармацевтических форм, приведенных в примере 2, в течение 30 дней показал значительные изменения. После проведения данного курса у пациента 20 улучшилось настроение, повысился тургор кожи. Пациент стал выглядеть моложе, исчезли жалобы на половую импотенцию. Кроме того, если исходный уровень тестостерона в крови составлял 16,4 нмоль/л, что составляет лишь 14% от среднего для данного возраста, то после проведения курса уровень этого гормона составил 30,1 нмоль/л, что составляет 160% от среднего для данного возраста. Уровень в крови другого важного гормона, 25 адренокортикотропного (АКТГ), после проведенного курса стал соответствовать таковому для 18-20 летнего возраста, т.е. 30,2 пг/л (при исходном уровне у этого 36-летнего пациента уровень АКТГ составлял 10,3 пг/л, т.е. как у 60-65 летнего).

ПРИМЕР 12. Пациент Б., 62 лет, по основным показателям практически здоров для своего возраста, однако хотел бы выглядеть моложе, повысить либидо. Пациенту проведен 30 курс перорального введения композиции по примеру 7. Принимал 1 раз утром по 1-й капсуле. По окончании курса пациент почувствовал себя значительно бодрее, пропала бессонница, усилилось либидо, улучшилась упругость мышц и кожи. Анализ в крови гормональных показателей подтвердил факт антивозрастного (омолаживающего) действия композиции. Гормоны гипоталамуса достигли уровня, соответствующего 40-45-летнему 35 возрасту, некоторые гормоны гипофиза - 20-25-летнему возрасту, некоторые половые гормоны даже 18-20-летнему возрасту.

ПРИМЕР 13. Пациент С., мужчина, 37 лет, имеет возрастные изменения уровня мужских половых гормонов, сопровождающиеся снижением либидо, наблюдаются начальные стадии увядания кожи лица, жалобы на утомляемость к концу рабочего дня и при 40 физических (спортивных) нагрузках. В течение 1 месяца получал препарат, описанный в примере 8, по 2 раза в день. Исходно наблюдался низкий уровень дигидротестостерона, свободного тестостерона, высокий уровеньекс-стериоидсвязывающего глобулина (ССГ). После проведенного курса приема нашей композиции (на основе экстракта корня крапивы) отмечено снижение уровня ССГ с сопутствующим увеличением уровня общего 45 тестостерона, свободного тестостерона и дигидротестостерона - наиболее активных мужских половых гормонов. В частности, уровень свободного тестостерона увеличился с 5,3 пг/мл до 13,0 пг/мл, последнее значение соответствует уровню этого гормона для мужчин 20-25-летнего возраста. Исчезли жалобы, упомянутые выше, разгладились морщины на лице.

50 ПРИМЕР 14. Пациент Д., мужчина 36 лет, предъявлял жалобы на быструю утомляемость, слабость. По данным биохимического гормонального анализа имеет низкие уровни ДГЭА, адренокортикотропного гормона, ряда рилизинг-гормонов. После 1 месяца приема нашей фармацевтической формы (по примеру 9) дважды в день произошли

существенные изменения в эндокринной системе пациента. Эти изменения сопровождались повышением уровня ДГЭА с 16,0 нм/л до 26,6 нм/л (что соответствует возрасту человека 18-20 лет) и АКТГ с 0,8 пг/л до 30,2 пг/л (что соответствует возрасту человека 18-20 лет), нормализовались другие гормональные показатели.

5 Отмечено улучшение общего самочувствия, уменьшилась слабость.

Таким образом, новая композиция (ее вариант), а также индивидуализированный способ приготовления фармацевтической формы на основе такой композиции весьма эффективно способствуют коррекции эндокринной системы человека, омоложению пациентов как по внешним признакам, так и по гормональному профилю.

10

#### Формула изобретения

1. Композиция для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека, включающая гормоноактивные и растительные компоненты, отличающаяся тем, что содержит вещество с гормональной (ВГ) или гормоноподобной (ВП) активностью, 15 выбранное из группы: С21- или С19-стериоиды, прегненолон, 17-гидроксипрегненолон, ДГЭА, прогестерон, тестостерон или гормоноподобное вещество растительного происхождения (ВР), а также сухой метаноловый экстракт корня крапивы двудомной при следующем соотношении компонентов, вес.ч.:

20

ВГ, ВП или ВР	0,0001-25,0
Экстракт корня крапивы	0,05-50,0

2. Композиция по п.1 отличающаяся тем, что содержит ВР в виде фитохимических соединений, таких, как диосгенин или протодиосцин.

25 3. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит сухой экстракт пантов оленя в количестве 0,00001-10,0 вес.ч.

4. Композиция по 2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит сухой экстракт пантов оленя в количестве 0,00001-10,0 вес.ч.

5. Композиция по п.2, отличающаяся тем, что дополнительно содержит сухой экстракт корня женьшения в количестве 0,00001-60,0 вес.ч.

30 6. Композиция по п.3, отличающаяся тем, что дополнительно содержит сухой экстракт корня женьшения в количестве 0,00001-60,0 вес.ч.

7. Композиция по п.1, отличающаяся тем, что дополнительно содержит фармацевтически приемлемый носитель.

35 8. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что дополнительно содержит подходящие вспомогательные вещества.

9. Композиция по п.7 или 8, отличающаяся тем, что может быть использована подходящим путем, выбранным из группы: перорально, сублингвально, интраназально, ректально, вагинально, парентерально, субконъюктивально, в форме для разжевывания.

40 10. Композиция по п.7, отличающаяся тем, что в качестве носителя содержит твердые, мягкие или жидкые вещества.

11. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что при использовании твердых носителей конечная форма представляет собой таблетку, драже, гранулу, саше или порошок, помещенный в капсулу.

45 12. Композиция по п.10, отличающейся тем, что при использовании мягких носителей конечный продукт представляет собой мазь, крем, пасту, суппозиторий, имплантант или жевательную таблетку или пастилку.

13. Композиция по п.10, отличающаяся тем, что при использовании жидких носителей конечный продукт представляет собой раствор, гель, эмульсию, суспензию, микстуру, сироп или линимент.

50 14. Композиция для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека, включающая экстракт корня женьшения, отличающаяся тем, что дополнительно содержит сухой экстракт корня крапивы при следующем соотношении компонентов, вес.ч.:

Экстракт женьшения	0,0001-60,0
Страница: 12	

15. Способ получения композиции для коррекции возрастных изменений эндокринной системы человека, включающий смешивание активного компонента, фармацевтически приемлемого носителя и подходящих вспомогательных веществ, отличающийся тем, что в качестве активного компонента используют композицию, охарактеризованную в пп.1-6 или 14 в концентрации не менее 1,5%.

10

15

20

25

30

35

40

45

50